Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Abteilung für spezielle Thoraxchirurgie
Leiter: Professor Dr. med. H. - J. V i e r e c k

AUSWIRKUNGEN DES CHRONISCHEN ALKOHOLISMUS AUF DIE ENTSTEHUNG VON PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN RESISTENZEN BEI DER TUBERKULOSEBEHANDLUNG

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Michael F o l l e
aus Bünde

Würzburg, den 30. Januar 1981

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Abteilung für spezielle Thoraxchirurgie
Leiter: Professor Dr. med. H. - J. V i e r e c k

AUSWIRKUNGEN DES CHRONISCHEN ALKOHOLISMUS AUF DIE ENTSTEHUNG VON PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN RESISTENZEN BEI DER TUBERKULOSEBEHANDLUNG

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Michael F o l l e
aus Bünde

Würzburg, den 30. Januar 1981

Referent: Professor Dr. med. H.-J. V i e r e c k
Korreferent: Professor Dr. med. H. S e e l i g e r
Dekan: Professor Dr. med. K. - H. W u l f

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	ÜBERBLICK ZUR ENTWICKLUNG DER TUBERKULOSE-THERAPIE UND IHRER PROBLEMATIK	1
	1. Die Resistenzentwicklung als zentrales Therapieproblem	1
	2. Bedeutung der Resistenztestung im Wandel der modernen antituberkulotischen Chemotherapie	3
II.	DER TUBERKULÖSE ALKOHOLIKER	6
III.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	9
	1. Fragestellung und Problematik	9
	2. Versuchsplanung und Durchführung	9
	3. Ergebnisse	13
	4. Diskussion	23
IV.	ZUSAMMENFASSUNG	28
V.	ANHANG - Tabellen und Protokolle	31
LITERATURVERZEICHNIS		I - IV

ABKÜRZUNGEN UND BIOMETRISCHE METHODEN

$\bar{X}$	=	arithmetischer Mittelwert
Max.	=	höchster eingetragener Wert
Min.	=	niedrigster eingetragener Wert
Range	=	Differenz zwischen Max. und Min.
k.A.	=	keine Angabe
Median	=	derjenige Wert einer aufsteigenden Zahlenreihe, vor und nach dem jeweils 50 % der restlichen Werte liegen

ANTITUBERKULOTIKA

INH	=	Isonikotinsäurehydrazid
RMP	=	Rifampicin
EMB	=	Ethambutol
SM	=	Streptomycin
PAS	=	p-Aminosalicylsäure
CS	=	Cycloserin

I. ÜBERBLICK ZUR ENTWICKLUNG DER TUBERKULOSETHERAPIE UND IHRER PROBLEMATIK

1. Die Resistenzentwicklung als zentrales Therapieproblem

Mit kaum einer anderen Infektionskrankheit hat die Menschheit in ihrer Geschichte so lange und so zäh gerungen, wie mit der Tuberkulose.

Der rapide Fortschritt der medizinischen Erkenntnisse der letzten zwanzig Jahre hat fast vergessen lassen, daß bedeutende Persönlichkeiten der Medizin in den vergangenen Jahrhunderten mühsam und ohne bahnbrechende Erfolge nach Wegen suchten, der Tuberkulose in Ätiologie und Verlauf auf die Spur zu kommen und sie zu beherrschen. Erst 1882 wurde die "Politik der kleinen Schritte" durch den ersten großen Erfolg belohnt, als es ROBERT KOCH (1843 - 1910) gelang, den Tuberkelbazillus zu isolieren und ihn auf Kulturen zu züchten. Die Hoffnung, eine Geisel der Menschheit, der zu KOCH's Zeiten noch jeder siebente Erdenbürger erlag, in den Griff zu bekommen und auszurotten, wurde jedoch bis in unsere nähere Vergangenheit hinein nicht erfüllt.

Als nach jahrelanger Suche nach einem -neben dem Streptomycin- voll wirksamen Antituberkulotikum Anfang der fünfziger Jahre das Neoteben (INH) entwickelt und auch erfolgreich eingesetzt werden konnte, keimte neue Hoffnung auf ein endgültiges Ende der Tuberkulose. Selbst der Nobelpreisträger DOMAGK (1895 - 1964) sah 1953 die Chance, durch den gezielten Einsatz dieses Medikamentes die Tuberkulose in die Knie zu zwingen (2).

Leider realisierte sich seine optimistische Erwartung nicht; wider Erwarten mußte eine ständig steigende Anzahl von Neoteben-resistenten Stämmen registriert werden, die ein fast vergessen gewordenes Problem wieder aufleben ließ.

Die gesamte Tuberkuloseforschung erlitt einen erneuten Rückschlag. Zwar sank die Mortalität zwischen 1947 und 1952 von 25,9 Prozent auf 0,9 Prozent (2), konnte die Morbiditätsrate ebenfalls leicht gesenkt werden, die Lösung des Resistenzproblemes blieb aber weiterhin die zentrale Frage, deren Lösung im folgenden Jahrzehnt zum wichtigsten Ziel wurde.

Dank einer unermüdlichen Suche nach neuen, wirksamen und vor allem resistenzverhütenden Medikamenten gelang schließlich die Entwicklung von Ethambutol (EMB) und dem Antibiotikum Rifampicin (RMP). Endlich hatte man mehrere wirksame Waffen in der Hand, die -gemeinsam in Kombination eingesetzt- eine Resistenzbildung weitgehend verhindern und die Tuberkulose so beherrschbarer machen sollten. Dies ist sicherlich zu einem großen Teil gelungen. Eine völlige Eradikation der Tuberkulose, als dem entscheidenden Ziel, wie es FREERKSEN (6) formulierte, scheiterte bislang weniger an der Wirksamkeit der heute einsetzbaren Antituberkulotika, denn am erkrankten Menschen selbst. Wie effektiv eine antituberkulotische Chemotherapie letztlich wirklich ist, hängt in entscheidendem Maße mit davon ab, ob ein Patient sich der Herausforderung durch seine Krankheit "stellt". Tabletten, die nicht eingenommen werden, können keine Wirkung zeigen; eine Therapie, deren Sinn nicht eingesehen wird oder deren Dauer als zu lang und zu mühsam empfunden wird, führt mit großer Sicherheit zur Gefahr eines Therapieversagens.

Wenn auch die Tuberkulose für den behandelnden Arzt zu einer alles in allem beherrschbaren "normalen" Infektionskrankheit geworden ist, ruft das Wort "Tuberkulose" in breiten Schichten der Bevölkerung nach wie vor Schrecken hervor. Zu kurz erscheint wohl der zeitliche Abstand zu jenen Nachkriegsjahren, in denen die Heilstätten mit Tuberkulosekranken überfüllt waren.

Die Tuberkulose selbst scheint besiegbar, der Kampf gegen das Vorurteil einer Volksseuche jedoch nur schwer zu bezwingen.

2. Bedeutung der Resistenztestung im Wandel der modernen antituberkulotischen Chemotherapie

Seit etwa Mitte der sechziger Jahre haben sich in der Behandlung der durch Tuberkelbakterien hervorgerufenen Krankheiten aufgrund einer zunehmend propagierten und auch im Verlaufe der siebziger Jahre zunehmend durchgeführten antituberkulotischen Dreifach-Chemotherapie mit neu entwickelten, hoch wirksamen Medikamenten, wie Ethambutol (EMB) und Rifampicin (RMP), völlig neue und hoffnungsvolle Perspektiven ergeben.

Die heute allgemein als zweite Standarttherapie bezeichnete Chemotherapie in Dreifachkombination mit Rifampicin (RMP) + Ethambutol (EMB) + Isoniazid (INH) erbrachte eine wesentlich effektivere und kürzere Behandlung sowie eine Verminderung von Toxizität und Kosten (5).

Bestanden noch in den fünfziger und Anfang der sechziger Jahre nicht unbeträchtliche Probleme in der Tuberkulosebehandlung durch sich vor allem sekundär entwickelnde resistente Bakterienstämme gegenüber den seinerzeit gebräuchlichen, häufig nur in Monotherapie angewandten Antituberkulotika, so rückte mit Fortschreiten der Dreifachkombinations-Aera die Resistenzproblematik zunehmend in den Hintergrund, weil resistente Mutanten von Mycobakterien gegenüber einzelnen Tuberkulosemitteln scheinbar dahingehend vernachlässigt wurden, als daß diese Mutanten durch die in Kombination verabreichten anderen Medikamente klinisch nicht zum Tragen kamen.

Ein objektiv erfaßbarer Rückgang der sekundären Resistenzrate, die SCHRIEVER (23) als Ergebnis eines Selektionsdruckes des Medikamentes beschrieb, bei dem nur die resistenten Keime überleben, ließ sich bereits seit etwa 1971 beobachten (26, 23).

In einigen Kliniken, in denen Tuberkulosetherapie durchgeführt wird, wendet man die Austestung von Antituberkulotika nur noch bei wenigen speziell gelagerten Fällen an, sei es, weil röntgenologisch oder klinisch keine Befundbesserung eintritt oder weil andere therapeutische Schwierigkeiten auftreten.

So beschränkt sich beispielsweise der Schweizer STEINER (27) bei der Resistenztestung auf jene Fälle, in denen "der Patient nicht auf die Chemotherapie anspricht". Der Tscheche TRNKA (29) konzentriert seine Indikation auf Fälle, bei denen ein Mißerfolg in der Therapie den Verdacht auf das Vorhandensein von sekundären Resistenzen erhebt. Ihre Bedeutung in anderen Fällen schätzt er als gering ein.

Differenzierter drückt sich FREERKSEN (6) aus, der der Ansicht ist, daß sich die Wirksamkeit von Antituberkulotika nicht ausschließlich auf eine Resistenzbestimmung stützen darf, weil "in vitro gemessene Sensibilität und therapeutische Wirksamkeit nicht ein und dasselbe sind" - was nichts anderes heißt, als daß in der Frage nach der vollen Effektivität einer antituberkulotischen Chemotherapie ganz individuelle Problemstellungen, sowohl klinischer, als auch sozialmedizinischer Art berücksichtigt werden müssen.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus dem großen zeitlichen Intervall zwischen mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen, anschließendem kulturellen Wachstum und nachfolgender Resistenzbestimmung. In der Regel vergehen zwölf bis sechzehn Wochen, bis konkrete Ergebnisse der Testung vorliegen. Bahnt sich ein Therapiemißerfolg mit Verdacht auf Resistenzbildung an, ohne daß bereits eine Austestung von Antituberkulotika erfolgt war, läuft man Gefahr, entsprechende Patienten unnötig lange und zudem "blind" zu behandeln. Das ist nicht zumutbar.

Es erscheint fraglich, ob eine Resistenzbestimmung nur noch dem Zwecke zu dienen habe, nach etlichen Behandlungswochen das Scheitern einer Therapie durch Resistenzen zu objektivieren. Für viele Autoren gehört die Sensibilitätstestung nach wie vor an den Beginn der Behandlung (4).

II. DER TUBERKULÖSE ALKOHOLIKER

In einem Zeitalter, in dem die Anzahl an Suchtkranken, insbesondere an Alkoholikern, Ausmaße angenommen hat, die all jene, die mit alkoholsüchtigen Patienten in ihrem Krankengut konfrontiert werden, vor kaum lösbare Probleme stellt, ist die enge Verbindung von Alkohol und Tuberkulose ein seit vielen Jahren bekanntes, oft leidenschaftlich diskutiertes und bis heute dennoch nicht schlüssig gelöstes Problem (12).

Noch 1959 zitierten MERKEL und MERKEL, die sich in mehreren Publikationen mit der Problematik des tuberkulösen Alkoholikers auseinandersetzten, eine Äußerung RICKMANN's, wonach im Nachkriegsdeutschland der chronische Alkoholismus praktisch nicht existent sei (17). RICKMANN selbst war der Meinung, die Anfang der fünfziger Jahre in Deutschland ermittelten Quoten von 1,8 bis 10,5 Prozent an tuberkulösen Alkoholikern seien nur deshalb so 'hoch', weil der Begriff des Alkoholismus zu scharf auch jene mit einbeziehe, deren täglicher Konsum an Alkoholika subjektiv als zu hoch angesehen würde, obwohl sie objektiv nicht in die Kategorie des chronischen Alkoholikers gehörten. Selbst eine gewisse Schutzwirkung des Alkohols wurde von ihm in zwar vorsichtiger, aber doch eindeutiger Weise diskutiert (22).

Doch bereits 1968 berichten KERNTKE (12) und der Däne JENSEN (10) im Jahre 1970 über einen Anteil von mindestens 20 Prozent Alkoholikern in ihrem Krankengut, H. PROKOP (20) beziffert ihn sogar auf etwa 30 Prozent. Neuere Untersuchungen zeigen deutlich, daß der Anteil tuberkulöser Alkoholiker eher zu niedrigt als zu hoch angesehen wird, da eine eindeutige "Alkohol-Anamnese" längst nicht immer erhebbar ist (12, 20, 21).

Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Frage, ab wann jemand überhaupt als Alkoholiker zu bezeichnen ist. Ist er bereits als solcher zu betrachten, wenn er eine willkürlich gesetzte, in Gramm oder Grammprozent pro Tag definierte Menge an Alkoholika auf Dauer überschreitet, sich aber vielleicht in seinem Sozialverhalten nicht anders verhält als ein Gesunder, oder ist das entscheidende Kriterium der durch chronischen Alkoholkonsum hervorgerufene körperliche und soziale Verfall, ohne eindeutige Bindung an die absolute Größe der täglichen Alkoholration? Eine schlüssige Beantwortung dürfte Schwierigkeiten bereiten, zumal die Differenzierungsmöglichkeiten begrenzt sind; eine Einstufung in die Kategorie 'Alkoholiker' ist fast immer subjektiv und damit nicht frei von Fehlern.

Zweifelsfrei erwiesen ist jedoch, sowohl klinisch als auch pathophysiologisch, daß ab einer fließenden Grenze die Organtoleranz für Alkohol zunehmend herabgesetzt wird (12, 18). OHLEN (18) berichtet, daß bereits bei einem Tageskonsum von 60 bis 80 Gramm reinem Alkohol die Morbiditätsrate einer Leberzirrhose bei Männern um das Fünfzehnfache, bei Frauen sogar um das Fünfhundertfünfzigfache erhöht ist.

Die aus der Behandlung tuberkulöser Alkoholiker erwachsenden Probleme und Schwierigkeiten sind bereits vielfach beschrieben worden (12, 17, 20, 23). Sprunghaftes Ansteigen von Kurabbrüchen und disziplinarischen Entlassungen einerseits, verzögerte oder nicht erfolgte Ausheilung der Tuberkulose und damit verbunden wesentlich verlängerte Behandlungszeiten andererseits. Die finanziellen Mehraufwendungen für den jeweiligen Kostenträger dürften ebenfalls nicht unerheblich sein.

Hinzu kommt, daß die meisten Lungenärzte verständlicherweise kaum in der Lage sind, Tuberkulose und Alkoholismus gleichzeitig und gleichberechtigt zu behandeln, weil dafür vielfach die Voraussetzungen fehlen (12).

Das "letzte Bollwerk der Tuberkulose" nannte ZIVY (30) den tuberkulösen Alkoholiker. Es scheint, als träfe dieser Satz auch heute noch in verstärktem Maße zu. Aus diesem Grunde muß die Forderung nach einer verstärkten Zusammenarbeit zwischen Lungenärzten und Psychiatern, wie sie von PROKOP (20) gefordert wird, ebenso einleuchten, wie seine Frage nach einer gewissen psychiatrischen Ausbildung, was den Umgang mit Suchtkranken anbetrifft.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Fragestellung und Problematik

Bei der Durchsicht von über 2.000 Krankenakten von an Tuberkulose erkrankten Patienten fiel auf, daß in erstaunlich vielen Fällen Alkoholiker zu verzeichnen waren, die Resistenzen gegenüber antituberkulotischen Medikamenten aufwiesen. Aus dieser Feststellung heraus ergab sich die Fragestellung, ob und in welchem Umfang chronische Alkoholiker mit Resistenzen belastet sind und ob ihr Anteil sich im Vergleich zum "Normalpatienten" quantitativ unterscheidet. Außerdem schien es interessant, im Umfeld dieser Untersuchung den Krankheitsverlauf bei Alkoholikern in Bezug auf sein Sozialverhalten und den klinischen Heilungserfolg zu erfassen und Vergleiche zum "Normalpatienten" zu ziehen.

2. Versuchsplanung und Durchführung

Erfaßt wurden insgesamt 2.682 an Tuberkulose erkrankte Patienten im Zeitraum zwischen 1965 und 1979 einschließlich.

Zunächst erfolgte eine geschlechtsspezifische Zuordnung in fünf Altersgruppen (Abbildung Nr. 1) sowie eine Differenzierung nach Organspezifität (Abbildung Nr. 2). Da es in erster Linie auf ein exaktes Erfassen und Differenzieren von primären und sekundären Resistenzen ankam, wurden mehrere Grundbedingungen gestellt, die für eine Aufnahme in die Erhebung unabdingbar erfüllt werden mußten.

Folgende Voraussetzungen mußten erfüllt werden:

1. Vorhandensein von detaillierten Angaben über Beginn, Dauer und Art der tuberkulösen Erkrankung sowie vollständige und nachvollziehbare Angaben zur gesamten Chemotherapie.

2. Konkrete Belege über Zeitpunkt, Häufigkeit und Ergebnis der durchgeführten Resistenztestungen.

3. Resistenzen gegenüber Antituberkulotika, bei denen sich nicht eindeutig klären ließ, ob sie primären oder sekundären Ursprunges waren, wurden als sekundär entstanden betrachtet.

4. Die wenigen Fälle, bei denen atypische Mycobakterien zu Resistenzen führten, wurden nicht berücksichtigt, Resistenzen gegen Mycobakterien vom Typ Bovinus dagegen mit einbezogen.

5. Sich ergebende Resistenzen, die aus klinischen oder anderen Gründen zweifelhaft erschienen, wurden nicht berücksichtigt.

6. Bakterienstämme, die als "partiell resistent" (PR) oder "partiell sensibel" (PS) bezeichnet wurden, mußten in einer Reihe mit den voll resistenten Keimen (R) gewertet werden, da eine Sensibilitätsminderung auf jeden Fall vorlag.

Es war von Anfang an klar, daß Schwierigkeiten entstehen würden in der Beurteilung der vielfach nicht objektivierbaren Alkohol-Anamnese.

Untersuchungen von ORREGO et al. (19) bewiesen deutlich, daß mehr als 50 Prozent der Angaben von Patienten in Bezug auf ihren Alkoholkonsum objektiv als falsch einzustufen sind. In den meisten Fällen wird ein Alkoholkonsum falsch negiert (19).

Auf die Gefahr hin, daß ein Teil von Alkoholikern nicht erfaßt wurde, mußte dennoch die Indikation zur Bezeichnung "chronischer Alkoholiker" so streng wie möglich gestellt werden. Es mußte ersichtlich sein, daß die nach den Angaben von OHLEN (18) gesetzte Grenze von 60 - 80 Gramm reinen Alkohols pro Tag von einem Kandidaten sicher und auf Dauer überschritten wurde. Es galt folgender Umrechnungskurs nach LANGELÜDDEKE (13):

Getränkeart	Alkoholgehalt in g/100 ml	Alkoholgehalt von 0,5 l	60 g Alkohol =
Export- bzw. Lagerbier	3,5 - 4,5 g	ca. 20 g	1,5 l
Weißwein	8,0 - 9,5 g	ca. 44 g	0,7 l
Branntwein	42 - 47 g	ca. 230 g	0,13l

Zur Objektivierung der Alkoholanamnese wurde eine isolierte Erhöhung der labormäßig erfaßten gamma-GT-Werte im Sinne einer alkoholinduzierten Leberzellschädigung interpretiert und zur Einstufung und Beurteilung mit herangezogen. Eine medikamenteninduzierte Transaminasenerhöhung mußte eindeutig ausgeschlossen sein.

Andererseits wurden Patienten, die lediglich ein einziges Mal durch übermäßigen Alkoholkonsum aufgefallen waren (Exzess), nicht unbedingt mit einbezogen.

Unter Berücksichtigung dieser genannten Voraussetzungen muß wohl davon ausgegangen werden, daß die tatsächliche Zahl an Alkoholikern real deutlich höher liegen dürfte.

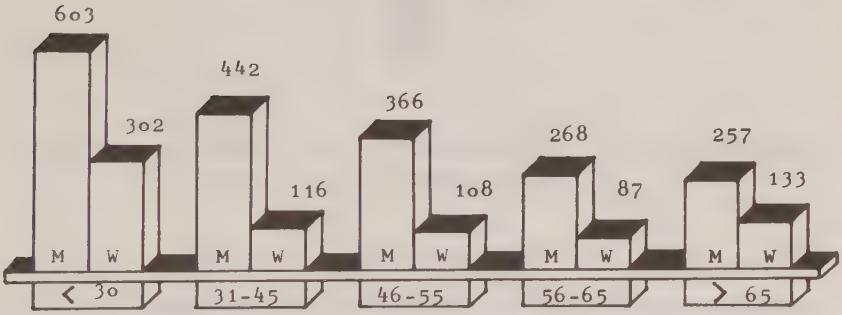
Wegen der relativ großen Anzahl an Fällen (n = 2.682), vor allem aber wegen der Vielfalt an erfaßten Daten und der sich daraus ergebenden, teilweise recht komplizierten Zusammenhänge, erfolgte die Auswertung durch eine Datenverarbeitungsanlage nach Erstellung eines entsprechenden Programmes.

In mehreren Etappen wurde mit einem Biometriker der Firma CIBA - GEIGY ein Konzept zur computermäßigen Auswertung der erfaßten Daten erarbeitet, um ein höchstmögliches Maß an Reliabilität dieser retrospektiven Studie sicherzustellen. Die biometrische Auswertung wurde vorgenommen im Datenverarbeitungszentrum der Firma CIBA - GEIGY in Frankfurt/Main.

Über einen möglichen Zusammenhang zwischen Alkoholismus und Resistenzbildung bei der Tuberkulose ist auch in der sonst so umfangreichen Literatur wenig bekannt. Die im folgenden dargestellte Untersuchung beschäftigt sich hiermit und versucht, eine Kausalverbindung herzustellen und die ursächlichen Gründe zu diskutieren.

3. Ergebnisse

Im Erfassungszeitraum zwischen 1965 und 1979 wurden insgesamt 2682 Fälle an tuberkulösen Erkrankungen registriert. Sie wurden zum allergrößten Teil repräsentiert durch Patienten aus dem Raum Unterfranken. Sowohl Alters- und Geschlechtsverteilung, als auch die Aufschlüsselung nach Organspezifität wird durch die Abbildungen Nr. 1 und 2 veranschaulicht. Auffällig die hohe Morbiditätsrate bei beiden Geschlechtern in der Altersklasse bis 3o Jahre.



M = männlich
W = weiblich

n = 2682

Abbildung Nr. 1 : Alters- und Geschlechtsverteilung der Tuberkuloseerkrankungen von 1965 - 1979

Fast ein Drittel aller erfassten Fälle betraf diese Gruppe. Mit Zunahme des Alters sank die Morbiditätsrate kontinuierlich ab.

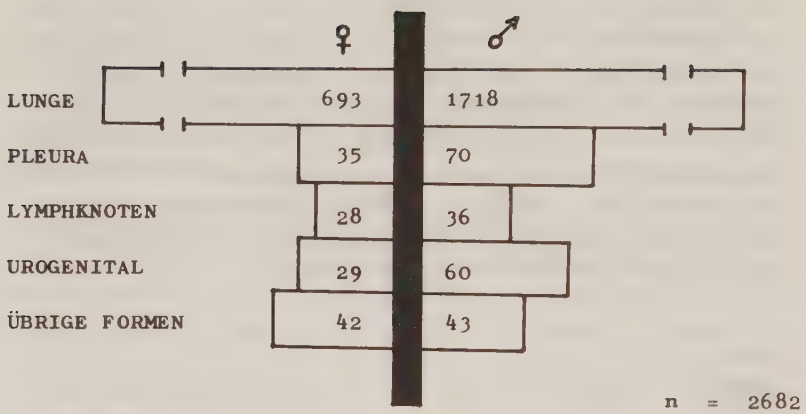


Abbildung Nr. 2: Organspezifität der Tuberkuloseerkrankungen zwischen 1965 und 1979

Wie zu erwarten, war die isolierte Lungentuberkulose mit rund 90 % am häufigsten vertreten, während Urogenital- und andere Tuberkuloseformen relativ selten zu verzeichnen waren. Der bei Lungentuberkulosen zu beobachtende Überhang an männlichen Patienten im Verhältnis 3 : 1 fiel bei den extrapulmonalen Formen nicht in diesem Maße auf.

Etwas weniger als die Hälfte (45,2 %) aller Tuberkulosen erwiesen sich als bakteriell positiv, wovon in jedem zweiten Fall eine Resistenztestung vorlag. Aus dieser Gruppe entfiel ein Anteil von 24,2 % auf chronische Alkoholiker, bei denen zunächst auffiel, daß sie mit rund 40 % überproportional an der Resistenzgesamtquote beteiligt waren (Abbildung Nr. 3).

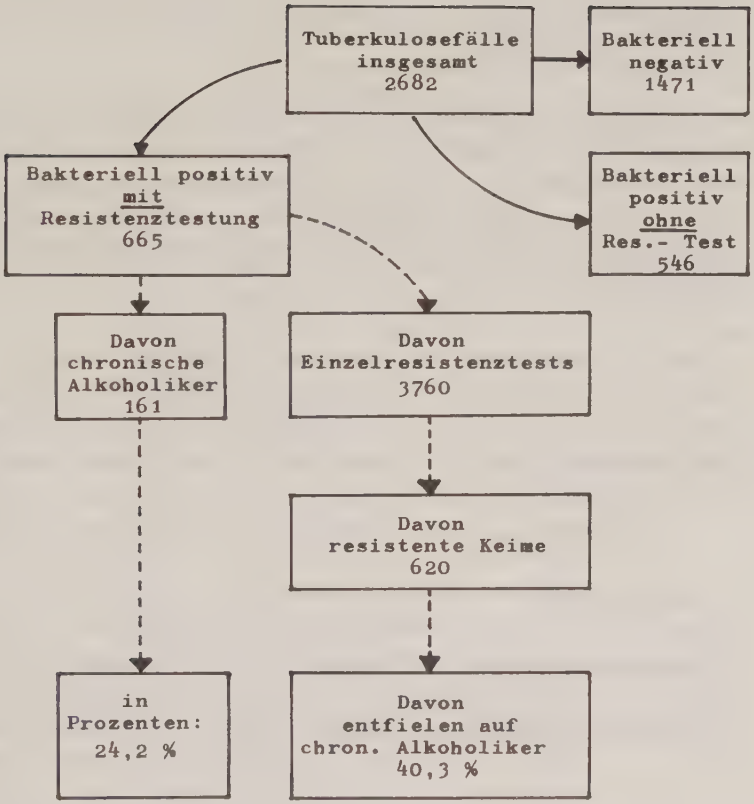


Abbildung Nr. 3: Schematische Aufschlüsselung der zwischen 1965 und 1979 erfaßten Tuberkuloseerkrankungen

Dreiviertel aller Patienten (73,1 %) wurden in antituberkulotischer Dreifachkombination behandelt. Die allgemeine Häufigkeit im Auftreten von Reaktivierungen lag bei 31,7 %, wobei die Quote bei den chronischen Alkoholikern mit 44,1 % gegenüber nur 27,8 % bei Normalpatienten deutlich weiter oben lag. Ein Vergleich des mittleren Ersterkrankungsalters zeigt bei beiden Kollektiven Übereinstimmung (35 bzw. 36 Jahre).

Aus 3.760 Einzelresistenztestungen wurden die Gesamtquoten an primären und sekundären Resistenzen ermittelt. Die für "Normalpatienten" errechnete Primärresistenzrate entsprach mit 4,7 % ohne wesentliche Abweichung den Angaben anderer Autoren. Eine vergleichende Übersicht (Abbildung Nr. 4) gibt darüber Aufschluß.

Autor:	Jahr:	Primäre Resistenzquote
SCHRIEVER (23)	1973	ca. 4 %
STEINBRÜCK (26)	1973	2 - 4 % *)
HUSSELS (9)	1977	6,2 %
MATTHIESEN (16)	1977	5,5 %
EIGENES ERGEBNIS	1980	4,7 %

Abbildung Nr. 4: Gegenüberstellung der von verschiedenen Autoren ermittelten Primärresistenzen

Anmerkung *): Bezogen auf das Gebiet der "DDR"

Etwas größere Unterschiede zeigten sich bei einem Vergleich der Resistenzquoten für einzelne Medikamente. Während HUSSELS (9) für INH beispielsweise 3,4 % Primärresistenzen ermittelte, ergab die eigene Untersuchung 7,5 %. Rassistische, regionale oder andere Unterschiede im Auftreten von Resistenzen sind bekannt und bereits häufig beschrieben worden (16,25). So berichtete SIMON (25) 1970, daß aus Chile Zahlen bekannt geworden seien, nach denen die dortige Primärresistenzrate für INH mit 17,2 % angegeben wurde, für Rumänien sogar um 20 %.

Betrachtet man nun die Resistenzquoten bei chronischen Alkoholikern, so stellt sich heraus, daß mehr als ein Drittel aller bakteriologisch bestätigten tuberkulösen Alkoholiker eine oder mehrere Resistenzen aufweisen, daß bei den getesteten Antituberkulotika der ersten Reihe bei EMB eine etwa doppelt so hohe Frequenz an Primärresistenzen zu verzeichnen ist und RMP mit 10 % gegenüber 3,3 % bei "Normalpatienten" eine dem Faktor 3,3 entsprechend signifikant höhere Rate an Resistenzen aufweist, während INH, SM und PAS bei beiden Kollektiven nicht wesentlich differieren (Abbildung Nr. 5).

Ein Vergleich der durchschnittlichen Resistenzquote sämtlicher Antituberkulotika der ersten Wahl, wobei Cycloserin als Reservemittel ausgeklammert wurde, PAS aber mit einbezogen wurde, weil es in früheren Jahren den Stellenwert eines Erstrangmittels innehatte, ergibt folgende Korrelation:

Primäre Resistenzrate " NORMALPATIENT "	4,7 %
Primäre Resistenzrate " ALKOHOLIKER "	8,8 %

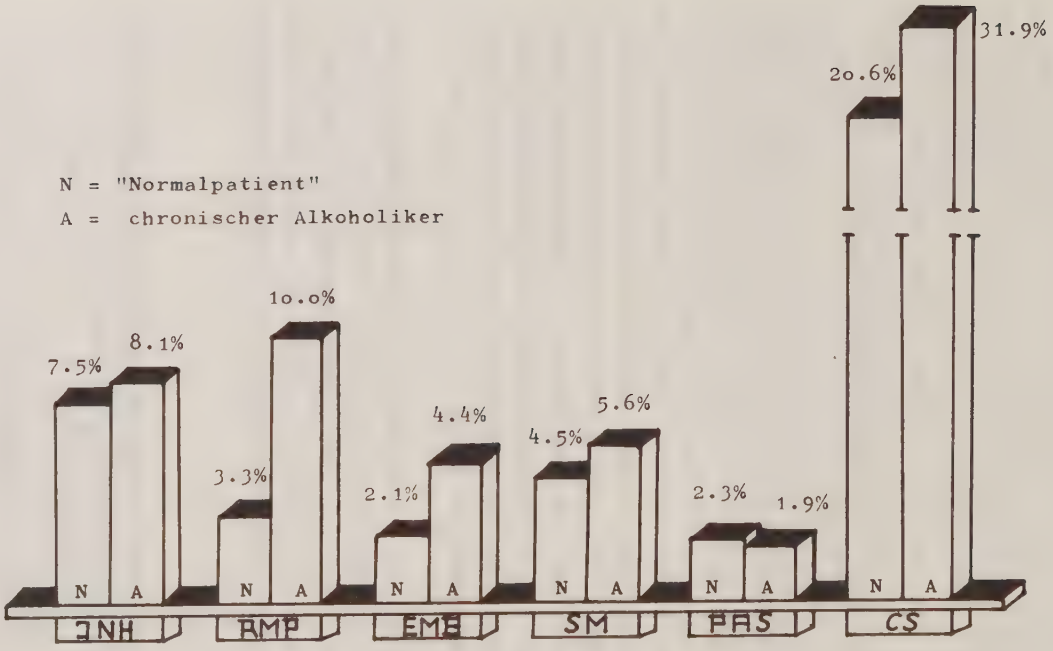


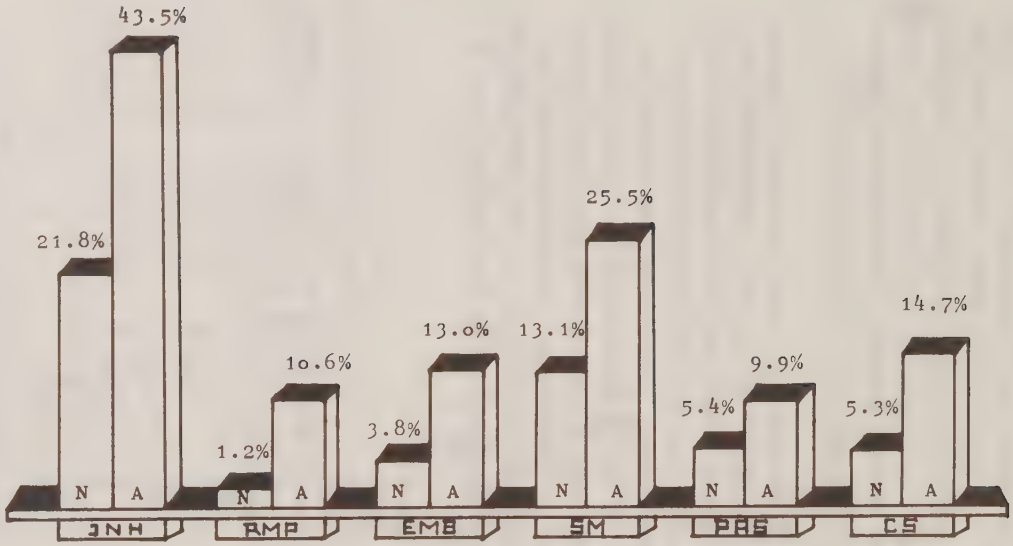
Abbildung Nr. 5 : Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von PRIMÄREN RESISTENZEN bei "Normalpatienten" und bei Alkoholikern

Bei der Gegenüberstellung sekundärer Resistenzen ergibt sich ein ähnliches Bild: "Normalpatienten" waren in 9,1 % der Fälle von sekundären Resistenzen betroffen, während sich die Quote bei chronischen Alkoholikern mit 20,5 % auf mehr als den doppelten Wert einpendelte. Die größte Differenz zeigte sich wiederum bei RMP, dessen Werte mit 10,6 % gegenüber 1,2 % bei "Normalpatienten" um den Faktor 8,8 höher lagen. Alle anderen Antituberkulotika differierten dagegen nur um den Faktor 2, EMB lag mit Faktor 3,5 etwas über dem Durchschnitt (Abbildung Nr. 7).

Bei beiden Patientenkollektiven waren annähernd übereinstimmend zwischen 50 und 60 % der Fälle Resistenzen ursächlich daran beteiligt, daß nach sechsmonatiger antituberkulotischer Chemotherapie in Dreifachkombination noch keine Sputumkonversion eingetreten war, wobei jedoch lediglich 4,7 % der "Normalpatienten" davon betroffen waren, die chronischen Alkoholiker aber fast fünfmal so häufig, in über 21 % der Fälle. Durchschnittlich benötigte der Alkoholiker 13,5 Wochen bis zur Sputumkonversion, der "Normalpatient" schaffte dies bereits nach 8 Wochen.

Patienten-gruppe	n =	positiv nach 6 Monaten	davon reaktiv	davon resistent
"Normal-patient"	373	4,7 %	15,6 %	61,5 %
Chronischer Alkoholiker	113	21,5 %	36,9 %	50,0 %

Abbildung Nr. 6: Qualitativer Vergleich der Gründe für nicht erfolgte Sputumkonversion nach sechsmonatiger Kombinationstherapie



N = "Normalpatient"

A = chronischer Alkoholiker

Abbildung Nr. 7 : Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von SEKUNDÄREN RESISTENZEN bei "Normalpatienten" und bei Alkoholikern

Eine interessante Entwicklung zeigte sich bei einer vergleichenden Gegenüberstellung der Schwankungen an Resistenzen pro Jahr zwischen 1965 und 1979. Während im Jahre 1965 noch 24 sekundäre Resistenzen zu beobachten waren, sank ihre Zahl bei in etwa gleich großem Krankengut jährlich bis auf einen Tiefstand von 5 im Jahre 1979. Im selben Zeitraum konnte ein leichtes, aber stetiges Ansteigen von primären Resistenzen beobachtet werden.

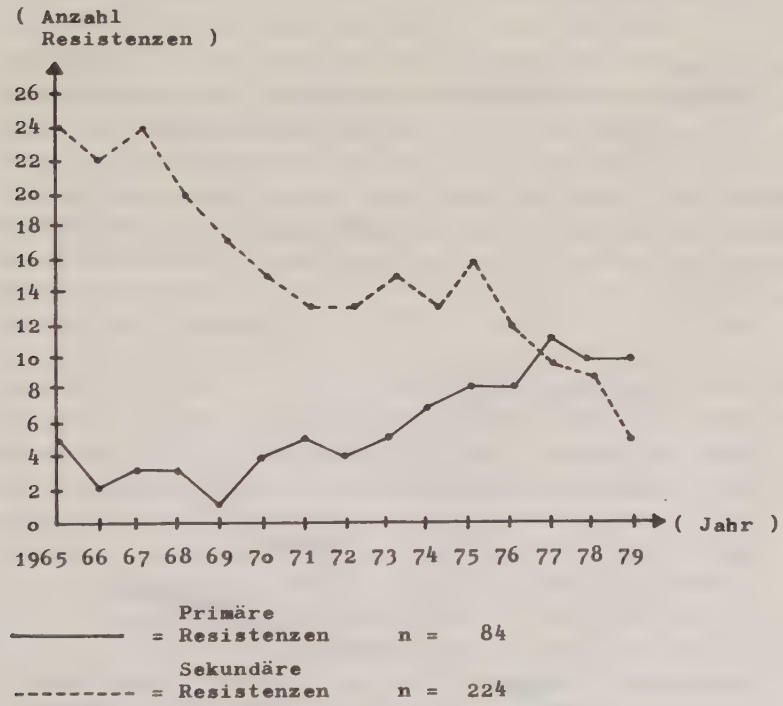


Abbildung Nr. 8 : Quantitativer Vergleich von Zu- und Abnahme primärer und sekundärer Resistenzen zwischen 1965 und 1979

Fast erwartungsgemäß erscheint das Ergebnis bei einem Vergleich der Reaktivierungsfrequenz beider Kollektive: Bei Alkoholikern wurde in fast jedem zweiten Fall (44,1 %) eine Reaktivierung verzeichnet, bei "Normalpatienten" war es nicht einmal jeder Dritte. Aufschlußreich eine Gegenüberstellung der Intervalle zwischen Ersterkrankungsjahr und erster Reaktivierung: Im Mittel war eine reaktivierte Tuberkulose bei Alkoholikern im Alter von 44 Jahren zu beobachten, beim "Normalpatienten" dagegen erst 7 Jahre später, mit 51 Jahren.

Das soziale Krankheitsverhalten der tuberkulösen Alkoholiker zeigte ein deutliches Überwiegen von Kurabbrüchen mit 19,3 % gegenüber 9,1 % und von disziplinarischen Entlassungen mit 34,1 % gegenüber 3,0 % bei "Normalpatienten". Die Gesamtquote zeigt auf, daß jeder zweite Alkoholiker sein Heilverfahren nicht ordnungsgemäß beendete (53,4 %), bei "Normalpatienten" war es nur jeder Achte (12,1 %) (Abbildung Nr. 9).

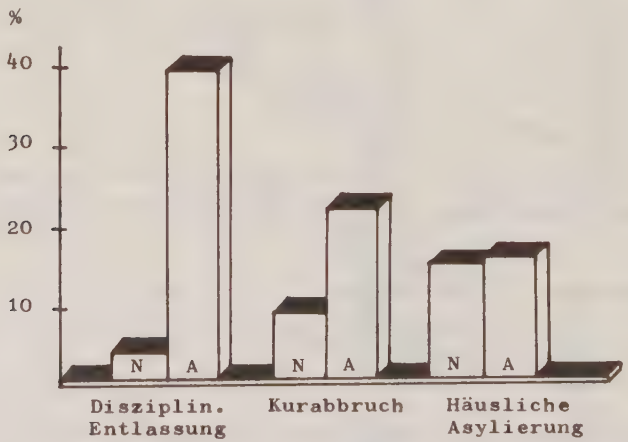


Abbildung Nr. 9: Vorzeitig beendete Heilverfahren

4. Diskussion

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der hier erfaßten Fälle entsprach im wesentlichen den Ergebnissen anderer Autoren (1, 6, 15). Nicht überraschend erscheint die bekannt hohe Quote der reinen Lungentuberkulosen mit rund 90 %. Als Besonderheit, die sich gerade in den letzten Jahren auch klinisch deutlich zeigt, ist der bemerkenswert hohe Anteil junger und jugendlicher Tuberkulosekranker zu betrachten. Ein Zusammenhang mit häufigen Besuchen von räumlich begrenzten, schlecht belüfteten und stark frequentierten Räumen, wie Diskotheken oder Kinos, als Ausgangspunkt einer möglichen Kontamination wäre denkbar.

Bei der Ermittlung der primären Resistenzquoten (9, 16, 23) zeigte sich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen eine Rate zwischen 4 und 6 %. Im Gegensatz dazu ließen sich bei Einzelpräparaten, wie zum Beispiel dem INH (Isoniazid), deutlichere Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Resistenzen nachweisen. Dafür bieten sich mehrere Gründe als Erklärung an. Neben den ohnehin bekannten regionalen Unterschieden dürften verschiedene Laborverfahren hinsichtlich Verfahrensweise, Nährböden und Antibiotikakonzentrationen ursächlich beteiligt sein. Zum anderen liegen sicherlich auch erhebliche Unterschiede in der Güte des jeweils durchführenden Labors. Die hier ermittelten Bakterienkulturen wurden seit 1974 ausschließlich auf üppigen Eiernährböden über 8 Wochen bei 37 Grad Celsius gezüchtet. Die Resistenzbestimmung erfolgte nach Überimpfung der Bakterienkultur auf standartisierte Testnährböden nach LÖWENSTEIN-JENSEN mit einer Inkubationszeit von zwei bis vier Wochen bei folgenden Antibiotika-Konzentrationen:

	I	II
INH	0,25	1,0 yg/ml
SM	4,00	8,0 yg/ml
EMB	1,00	2,0 yg/ml
RMP	16,00	32,0 yg/ml
PAS	0,50	1,0 yg/ml

Ein weiteres, nicht zu unterschätzendes Problem liegt im richtigen Zuordnen und Erkennen von "echten" Primärresistenzen. In viele Erhebungen dürften Resistenzen mit eingegangen sein, deren primärer Ursprung zweifelhaft sein dürfte, weil eine mangelhafte Chemotherapieanamnese bzw. unvollständige oder falsche Angaben von Patienten den Ursprung verschleiern und sogenannte "Pseudo-Primärresistenzen" mit erfaßt werden.

MATTHIESEN (16) spricht in diesem Zusammenhang von einer sogenannten "aquirierenden Primärresistenz", womit gemeint ist, daß gegenüber einer natürlich vorkommenden Primärresistenz bei einem nicht näher definierten Anteil von Patienten Resistenzen entstehen durch Übertragung von bereits bei anderen Tuberkulosekranken sekundär resistent gewordenen Keime. Aus diesen Angaben wäre zu folgern, daß die reale Rate an wirklich primär resistenten Keimen niedriger liegen dürfte als bisher beschrieben.

Betrachtet man das soziale Krankheitsverhalten der beiden beobachteten Gruppen, so zeigt sich deutlich, daß bei chronischen Alkoholikern ein normaler Kurverlauf in den seltensten Fällen gewährleistet ist. Zwei Gruppen lassen sich unterscheiden: Der "stille Trinker" verhält sich oft unauffällig, neigt aber eher dazu, seine Kur abzubrechen, um an sein Suchtmittel zu gelangen, während Alkoholiker, die unbegrenzten Zugriff zu alkoholischen Getränken haben, meist durch Verfehlungen auffallen, die in betrunkenem Zustand begangen werden und die dann häufig zu einer disziplinarischen Entlassung führen.

Die Schwierigkeiten in der Behandlung tuberkulöser Alkoholiker entstehen zum größten Teil durch die mangelhafte Compliance in Bezug auf die Einnahme der Tuberkulosemedikamente. Jedem Alkoholiker ist bekannt, daß sich Medikamente wie Cycloserin (CS) oder Rifampicin (RMP) nicht unbedingt mit Alkohol vertragen.

Trotz aller Kontrollmaßnahmen gelingt es ihnen immer wieder, die Medikamente zugunsten des Suchtmittels Alkohol nicht einzunehmen.
Objektivieren kann man dieses Verhalten klinisch durch die wesentlich verlängerte Zeit bis zur Sputumkonversion im Vergleich zu "Normalpatienten", unzureichende röntgenologische Befundrückbildung und die trotz Kurabbrüchen und disziplinarischen Entlassungen in jedem zweiten Fall nur unwesentlich kürzere stationäre Behandlungsdauer. Daß Alkoholiker im Durchschnitt mehr als 7 Jahre früher eine Reaktivierung ihrer Tuberkulose erleiden, paßt in diesen Rahmen.

Der Problempatient "Tuberkulöser Alkoholiker" scheint nun zusätzlich durch das vermehrte Auftreten von Resistenzen gefährdet. Es ließ sich deutlich belegen, daß chronische Alkoholiker im Vergleich zu Nichtalkoholikern eine insgesamt fast doppelt so hohe Rate an primären und sekundären Resistenzen aufweisen. Es wäre zu diskutieren, worin die Ursachen hierfür liegen. Während die sekundären Resistenzen seit 1965 bei "Normalpatienten" kontinuierlich rückläufig sind (26), was wohl eindeutig auf die Effektivität der antituberkulotischen Kombinationstherapie zurückzuführen ist, kann diese Tendenz bei Alkoholikern nicht beobachtet werden. Neben der nicht immer gesicherten regelmäßigen Medikamenteneinnahme spielt die durch Alkohol verminderte allgemeine Abwehrlage des Organismus eine wesentliche Rolle. Inwieweit eine alkoholgeschädigte Leber und eine verminderte Immunabwehr für eine Selektion von resistenten Keimen verantwortlich sind, kann hier nur erahnt werden. Es erscheint möglich, daß vermindert pathogene Keime, die bei vitalen, nicht resistenzgeminderten Menschen zu keiner Infektion führen, bei Alkoholikern und anderen abwehrgeschwächten Menschen zu manifesten Erkrankungen führen können (8).

Diese Tatsachen sind klinisch häufig faßbar, ihr pathogenetischer Ablauf jedoch bisher nicht in allen Einzelheiten geklärt, wenn sich auch für die nähere Zukunft Lösungen anzubahnen scheinen (8).

Ein weiterer Aspekt ergibt sich bei der Betrachtung der auffällig hohen Rifampicin-Resistenzen bei Alkoholikern, die im Vergleich zu allen anderen Antituberkulotika der ersten Reihe eine signifikant höhere Quote aufweisen als ein "Normalkollektiv". Wie bekannt, sind Wirkung und Einsatzbereich des Rifampicins in hohem Maße von einer intakten Leberfunktion abhängig, die bei Alkoholikern oft nicht gegeben ist. Die gestörte Syntheseleistung der Leber als zentralem Stoffwechselorgan drückt sich bei einer äthyltoxischen Leberzirrhose durch eine meist sehr deutliche Dysproteinämie aus; der Albumin/Globulin-Quotient verändert sich zugunsten der gamma-Globulinfraktion. Durch die vielfältig veränderten Stoffwechselvorgänge einer alkoholgeschädigten Leber wäre ein Zusammenhang mit der Selektion von resistenten Tuberkeln denkbar, die dann als Persisters klinisch in Form von Resistenzen in Erscheinung treten.

Sollte sich auf Dauer erweisen, daß bei Alkoholikern in erhöhtem Maße Rifampicin-Resistenzen auftreten, ergäbe sich konsequenterweise daraus die Forderung, daß die Indikation zum Einsatz dieses anerkannt wirksamen Medikamentes eingeschränkt und bei Alkoholikern im Sinne einer völligen Kontraindikation modifiziert werden muß, allein schon deshalb, weil in mehr als 50 % der Fälle durch fehlendes Bakterienwachstum oder nicht durchgeführte Resistenzprüfungen eine potentielle Rifampicin-Resistenz objektiv nicht ausschließbar ist. Des weiteren wäre zu diskutieren, ob es sinnvoll ist, vor Anlegen einer Sputumkultur eine Therapiepause von 5 - 8 Tagen vorzuschalten, wie es in einigen Kliniken praktiziert wird (29), um eventuell eine höhere Rate an Bakterienkulturen zu erlangen, die ja grundlegende Voraussetzung für eine Resistenztestung sind.

Das hieße aber auch, daß Tuberkulosekranke pro Monat etwa 1 Woche keine Chemotherapie erhalten, was bedenkenswert erscheint.

Eine weitere Forderung ergibt sich zwangsläufig aus dem Gesagten: Zu Behandlungsbeginn bzw. direkt nach dem Vorliegen der ersten Bakterienkultur sollte bei chronischen Alkoholikern in jedem Falle eine Resistenztestung durchgeführt werden, so wie es SEELIGER (24) und FORSCHBACH (4) in den vergangenen Jahren bereits für j e d e n kulturell positiven Tuberkulosekranken forderten, und nicht erst, wenn sich nach Monaten der Behandlung ein Therapieversagen anbahnt.

Abschließend darf man feststellen, daß die Bedeutung der Resistenztestung bei der Tuberkulose gegenüber früheren Jahren und auch gegenüber allgemeinen Infektionskrankheiten zwar in ihrem quantitativen Umfang geringer geworden ist, jedoch zur Festlegung und Absicherung einer adäquaten Chemotherapie der Tuberkulose, vor allem bei Problempatienten, wie Chronikern und Alkoholikern, ihren festen Platz haben sollte, was verdeutlicht wird, wenn man bedenkt, daß über 20 % der Alkoholpatienten nach einem halben Jahr intensiver Chemotherapie noch nicht negativiert werden konnten, weil in nahezu zwei Drittel der Fälle Resistenzen ursächlich beteiligt waren.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende, retrospektiv durchgeführte Untersuchung ist der Versuch, anhand anamnestisch erfaßter Daten von 2.682 an Tuberkulose erkrankten Patienten die Auswirkungen des chronischen Alkoholismus auf den allgemeinen Krankheitsverlauf und dessen Einfluß auf die Entstehung resistenter Mycobakterienstämme darzustellen.

Nach einem Überblick zur geschichtlichen und sozialen Stellung der Tuberkulose im Wandel der Ära einer neuen Chemotherapie sowie einer kritischen Betrachtung zur Indikation zur Durchführung von Resistenzbestimmungen erfolgt die Aufschlüsselung der ermittelten Daten in Form von Graphiken und erläuterten Texten.

Insgesamt 45 % aller Tuberkulosen erwiesen sich mikroskopisch oder kulturell als "offen", wobei in etwa der Hälfte dieser Fälle eine Resistenzbestimmung vorlag, so daß lediglich bei jedem vierten Patienten eine schlüssige Aussage über dessen Resistenzlage gemacht werden konnte.

Der Anteil von anamnestisch gesicherten Alkoholikern betrug 13,5 % am Gesamtkrankengut, ihr Anteil bei den bakteriologisch gesicherten Tuberkulosen lag mit 24,2 % deutlich höher.

Im Vergleich zu einem "Normalkollektiv" ist der Krankheitsverlauf bei Alkoholikern durch mehrere Komponenten deutlich beeinträchtigt. Trotz kombinierter Chemotherapie dauerte es gegenüber "Normalpatienten" fast doppelt so lange, bis eine Sputumkonversion erreicht werden konnte. Fast 80 % der zu verzeichnenden, vorzeitig beendeten Heilverfahren betrafen chronische Alkoholiker.

Während bei "Normalpatienten" die Reaktivierungsquote bei 27,8 % lag, kletterte sie bei den Alkoholpatienten bereits auf 44,1 %, wobei beachtenswert ist, daß Alkoholiker im

Durchschnitt bereits mit 44 Jahren und damit um 7 Jahre früher als andere Patienten eine Reaktivierung ihrer Tuberkulose erleiden.

Im Kernpunkt stand die Ermittlung von Resistenzraten bei beiden Kollektiven. Pro Patient traten bei Alkoholikern 1,55 Resistenzen auf, bei "Normalpatienten" aber nur halb so viel (0,73). Diese auf den ersten Blick erstaunliche Tatsache verdeutlicht sich bei der Betrachtung der Einzelergebnisse. Primäre Resistenzen lagen bei Nichttrinkern in 4,7 % der Fälle vor, bei Alkoholikern lag die Quote mit 8,8 % nahezu doppelt so hoch. Bei den sekundären Resistenzen bestätigt sich dieses Ergebnis (Alkoholiker = 20,5 gegenüber 9,1 % bei "Normalpatienten"). Auffällig die überproportional hohen Werte an RMP (Rifampicin)-Resistenzen, die im Vergleich zum Normalkollektiv um den Faktor 3 bei den primären und um den Faktor 8,8 bei den sekundären Resistenzen deutlich höher lagen.

Kann die erhöhte Rate an sekundären Resistenzen bei Alkoholikern durch die eindeutig schlechtere Compliance dieser Patientengruppe nachvollzogen werden, so reicht diese Erklärung bei den primären Resistenzen nicht aus. Naheliegend wäre ein Versagen der durch chronischen Alkoholabusus geschwächten Abwehrlage des Organismus in der Auseinandersetzung mit resistenten Persisters, die dann klinisch als manifeste Resistenzen imponieren. Es scheint sich zu bestätigen, daß primär schon virulenzgeschädigte Keime, die bei nicht immungeschädigten Menschen zu keiner Infektion führen, bei Abwehrgeschädigten, wie zum Beispiel chronischen Alkoholikern, doch zu einer klinisch manifesten Erkrankung führen können. In diesem Gesamtrahmen müßte wohl eine weitere Diskussion über die hohen RMP-Resistenzen erfolgen. Intakte Leberfunktion und RMP-Wirksamkeit und -Verträglichkeit hängen stark voneinander ab.

Wenn die Leber als zentrales Stoffwechselorgan eine Funktionseinschränkung erleidet, ist die allgemeine Abwehr des Organismus durch äußere Störfaktoren automatisch mit eingeschränkt. Inwieweit sich diese Einschränkung auf das Persistieren von resistenten Mycobakterien auswirkt, kann durch die hier dargestellten Ergebnisse nur erahnt werden. Eine weitergehende pathophysiologische Abklärung wäre sicherlich wünschenswert.

Als zunächst geltende Tatsache verlangt die erhöhte Frequenz der RMP-Resistenzen ein Umdenken in der Therapieplanung bei tuberkulösen Alkoholikern. Da nur in 25 % der Fälle eine Resistenztestung vorliegt, kann eine potentielle Rifampicin-Resistenz bei chronischen Alkoholikern objektiv nie ausgeschlossen werden; die Einsatzmöglichkeit dieses wirksamen Medikamentes ist bei dieser Patientengruppe damit deutlich eingeschränkt.
Eine vollständige Kontraindikation bei Alkoholikern wäre deshalb ernsthaft zu überdenken, sollten sich die hier erzielten Ergebnisse in Zukunft weiter bestätigen lassen.

ANHANG - Tabellen und Protokolle

Tabelle A : Beendigung der Behandlung
Tabelle B : Auftreten primärer Resistenzen
Tabelle C : Auftreten sekundärer Resistenzen
Tabelle D : Dauer der Sputumkonversion
Tabelle E : Anzahl der Reaktivierungen

Protokoll A
Seite I und II : Computergerechter Erfassungsbogen

Tabelle A : Beendigung der Behandlung

GRUND	"NORMALPATIENT" %	ALKOHOLIKER %	GESAMT %
DISZIPLINARISCHE ENTLASSUNG	3,o	34,1	1o,5
KURABBRUCH	9,1	19,3	11,6
REGULÄRE ENTLASSUNG	79,4	37,9	69,3
HÄUSLICHE ASYLIERUNG	8,5	8,7	8,6
S U M M E	1oo,o	1oo,o	1oo,o

TABELLE B - Auftreten primärer Resistenzen

PRIMÄR-RESISTENZEN		I N H	%	R M P	%	E M B	%	S M	%	P A S	%
NICHT-ALKOHOLIKER	sensibel	362		316		365		373		301	
	resistent	32	7,5	14	3,3	9	2,1	19	4,5	10	2,3
	Summe	394		330		374		392		311	
	k.A.	110		174		130		112		193	
ALKOHOLIKER	sensibel	95		86		110		105		101	
	resistent	13	8,1	16	10,0	7	4,4	9	5,6	3	1,9
	Summe	108		102		117		114		104	
	k.A.	53		59		44		47		57	
GESAMT	sensibel	457		402		475		478		402	
	resistent	45	7,7	30	5,1	16	2,7	28	4,8	13	2,2

TABELLE C - Auftreten sekundärer Resistenzen

SEKUNDÄR-RESISTENZEN		I N H	%	R M P	%	E M B	%	S M	%	P A S	%
NICHT-ALKOHOLIKER	sensibel	29		26		26		73		84	
	resistent	110	21,8	6	1,2	19	3,8	66	13,1	27	5,4
	Summe	139		32		45		139		111	
	k.A.	365		472		459		365		393	
ALKOHOLIKER	sensibel	17		17		22		40		57	
	resistent	70	43,5	17	10,6	21	13,0	41	25,5	16	9,9
	Summe	87		34		43		81		73	
	k.A.	74		127		118		80		88	
GESAMT	sensibel	46		43		48		113		141	
	resistent	180	27,1	23	3,5	40	6,0	107	16,1	43	6,5

Tabelle D : Dauer der Sputumkonversion

DAUER IN MONATEN	"NORMALPATIENT"	%	ALKOHOLIKER	%	GESAMT	%
0 - 1	162	24,3	27	16,8	189	28,4
1 - 3	82	12,3	19	11,8	1o1	15,2
4 - 6	88	13,2	2o	12,4	1o8	16,3
7 - 9	23	3,5	9	5,6	32	4,8
1o - 12	19	2,8	13	8,1	32	4,8
12	22	3,3	16	9,9	38	5,7
SUMME	396		1o4		5oo	
k. A.	1o8		57		165	
MEDIAN	8 Wochen		13,5 Wochen			
MAX.	4 Jahre		6 Jahre			
MIN.	1 Woche		1 Woche			

Tabelle E : Anzahl der Reaktivierungen

ANZAHL	"NORMALPATIENT"	%	ALKOHOLIKER	%	GESAMT	%
EINE	109	77,8	55	77,4	164	77,7
ZWEI	21	15,o	8	11,3	29	13,7
DREI	5	3,6	6	8,5	11	5,2
VIER	4	2,9	2	2,8	6	2,8
SIEBEN	1	o,7	-	-	1	o,5
SUMME	14o		71		211	

ENTWICKLUNG VON CHEMORESISTENZEN BEI TUBERKULÖSEN ALKOHOLIKERN

0 0 1 (1–3) Prüfplan - Nr.: N R I M A 3 (4–10) CTR - Nr.: N D 0 0 4 (11–19)

PRÜFER:
(Stempel) .....

Patient:
(Init.) ____ . ____ .

Pat.-Nr.: ☐☐☐ (20–22)

NICHT - ALKOHOLIKER ☐ 1
ALKOHOLIKER ☐ 2 (23)

Geschlecht: männlich ☐ 1
weiblich ☐ 2 (24)

JAHR DER ERSTERKRANKUNG: 1 9 ☐☐ (25–26)

ALTER BEI ERSTERKRANKUNG ☐☐ Jahre (27–28)

ORGANSPEZIFITÄT

Lunge ☐ 1
Pleura ☐ 2
Lymphknoten ☐ 3
Urogenital ☐ 4
andere ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ ☐ 5 (29)

ALTERSKLASSE

≤ 30 Jahre ☐ 1
31 - 45 Jahre ☐ 2
46 - 55 Jahre ☐ 3
56 - 65 Jahre ☐ 4
> 65 Jahre ☐ 5 (30)

THERAPIEFORM

Dreifachkombination ☐ 1
Zweifachkombination ☐ 2
Mono- oder andere Therapie ☐ 3 (33)

REAKTIVIERUNG

nein ☐ 1
ja ☐ 2 (31), Anzahl ☐ (32)

DAUER DER KLINISCHEN BEHANDLUNG

☐☐,☐ Wochen (34–36)

ALTER BEI DER LETZTEN REAKTIVIERUNG

☐☐ Jahre (37–38)

ZEITPUNKT DER SPUTUMKONVERSION

☐☐,☐ Wochen (39–41)

durchgehend positive Bakterienkultur: nein ☐ 1
ja ☐ 2 (42)

AUFTRETEN VON PRIMÄRRESISTENZEN

(vor der Therapie)

Test wurde durchgeführt:		ANTIBIOGRAMM				
		INH	RMP	EMB	SM	PAS
nein ☐ 1	*sensibel*	☐ 1	☐ 1	☐ 1	☐ 1	☐ 1
ja ☐ 2 (23)	*resistent*	☐ 2 (24)	☐ 2 (25)	☐ 2 (26)	☐ 2 (27)	☐ 2 (28)
	(Sensibilitätsminderung)					

AUFTRETEN VON SEKUNDÄRRESISTENZEN

(während der Therapie)

	sensibel	☐ 1	☐ 1	☐ 1	☐ 1	☐ 1
	resistent	☐ 2 (29)	☐ 2 (30)	☐ 2 (31)	☐ 2 (32)	☐ 2 (33)
	(Sensibilitätsminderung)					

UNERWONSCHTE WIRKUNGEN

nein ☐ 1

ja ☐ 2, *wenn ja* (34)

PRÄPARAT		ART	
INH	☐ 1	ototoxisch	☐ 1
RMP	☐ 2	Leberschaden	☐ 2
EMB	☐ 3	Sehstörung	☐ 3
SM	☐ 4	Magen - Darm	☐ 4
PAS	☐ 5	andere	☐ 5, welche? (35)
CS	☐ 6 (36)		

BEENDIGUNG DER BEHANDLUNG

disziplinarische Entlassung	☐ 1
Kurabbruch	☐ 2
reguläre Entlassung	☐ 3
häusliche Asylierung	☐ 4 (37)

(Stempel/Unterschrift)

LITERATURVERZEICHNIS

1. CATEL, W. : Lehrbuch der Tuberkulose des Kindes und des Jugendlichen, II. neu überarbeitete Auflage von 1954, Thieme-Verlag Stuttgart

2. DOMAGK, G. : Zu welchen Erwartungen berechtigt uns die Chemotherapie der Tuberkulose, Dtsch. med. J. 1953, S. 473 - 480

3. FORSCHBACH, G. : Die medikamentöse Behandlung der Lungentuberkulose. Praxis und Klinik der Pneumologie, Heft Nr. 12/78, S. 749 - 812

4. FORSCHBACH, G. : Aktueller Stand der Tuberkulosetherapie. Therapiewoche 29/79, S. 4717 - 4722

5. FRANKE, H. : Manuskript und Vortrag. Thieme-Verlag Stuttgart 1967

6. FREERKSEN, E. : Tuberkulose im Wandel. Der Internist, Heft Nr. 19/78, S. 156 ff.

7. FREERKSEN, E. : ROSENFELD, M.: Fortschritte in der Tuberkulosebehandlung. Praxis Pneumologie, 30/1976

8. HOF, H., EMMERLING, P., SEELIGER, H.P.R. : Therapy of Listeriosis in the compromised Host. Institute of Hygiene and Microbiologie of the University of Würzburg, 1980

9. HUSSELS, H. : Die Häufigkeit der primären Resistenz von Tuberkulosebakterien in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich West-Berlin im Beobachtungszeitraum 1972 - 1975, Praxis Pneumologie 31/1977, S. 664 ff.

10. JENSEN, A.K./ Dänemark : Die Prognose der Lungentuberkulose bei Patienten mit Alkoholabusus. Scand. J. resp. Dis. 51/1970, 42

11. JUNGBLUTH, H., BÜRGER, H. : Beitrag zur primären Isoniazid-Resistenz, Praxis Pneumologie 11/1979, 1106

12. KERNTKE, G. : Tuberkulose und Alkohol. Praxis Pneumologie, 6/1968, S. 349 - 367

13. LANGELÜDDEKE, A., BRESSER, P.H. : Gerichtliche Psychiatrie. De Gruyter-Verlag, Berlin, 4. Auflage von 1976, S. 150 - 152

14. LECHNER, H.-J., REIMERS, D. : Zur Frage der Lebertoxizität des Rifampicins. Praxis Pneumologie, 27/1973, 241 ff.

15. LOCK, W. : Zur derzeitigen Tuberkulosesituation. Praxis Pneumologie, Sonderheft 1/1979, S. 555 - 560

16. MATTHIESEN, W., KIND, A., GÖBEL, D. : Epidemiologie der Primärresistenz von Tuberkulosebakterien in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich Berlin (West) im Beobachtungszeitraum von 1972 bis 1975 (W.A.T.L.). Praxis Pneumologie 31/1977, 890 ff.

17. MERKEL, K.L., MERKEL, I. : Der tuberkulöse Alkoholiker. Versuch einer psychologischen Studie im Heilstättenmillieu, Wien, Z. Nervenheilkunde, 16/1959, 396 - 426

18. OHLEN, J. : Alkohol und Leber, Refero-med., Bayer-Sofort-Kongreß-Dienst, 571. Ausgabe 1/1980, S. 7 - 9

19. ORREGO, H., et al. : Reliability of assesment of alcohol-intake, based on personal interviews in a liver clinic. Lancet 1979/II, S. 1354

20. PROKOP, H. : Beitrag zur Frage der Lebenserwartung von tuberkulösen Alkoholikern. Lebensversicherungsmedizin 2/1975

21. PROKOP, H. : Tuberkulose und Alkoholismus. Praxis Pneumologie, 12/1971, S. 718 - 724

22. RICKMANN, L. : Kampf der Tuberkulose. Verlag J. Torzewski, Gaggenau, 1953, 2. Auflage

23. SCHRIEVER, O. : Die derzeitige Häufigkeit der primären und sekundären Resistenz gegen Antituberkulotika. Praxis Pneumologie 27/1973, S. 145 - 149

24. SEELIGER, H.P.R.: et al. Die Resistenzlage von Tuberkelbakterien im unterfränkischen Raum. Praxis Pneumologie, 27/1970, S. 180 - 188

25. SIMON, K. : Lungentuberkulose. Medizinische Praxis Band Nr. 45. Dr.D. Steinkopff-Verlag Darmstadt, 1970

26. STEINBRÜCK, P. : Die Tuberkulosesituation in der DDR. Praxis Pneumologie, 27/1973, S.69 - 86

27. STEINER, A. : Medici, T.C., Schweizer Medizinische Wochenzeitschrift, 109, 190/1979

28. TESCHKE, R. : Diagnostik alkoholbedingter Leberschäden. Deutsche med. Wochenschrift, 39/1980, S. 1334 - 1336

29. TRNKA, L./ Prag : Probleme der Resistenz. Neue Wege der Tuberkulosetherapie. Band Pneumologie, Springer-Verlag 1970, S. 26 - 31

30. ZIVY, P. : Acta pthisiol. (Paris), 20/1955, S. 6

Herrn Professor Dr. V i e r e c k danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie für seine gesamte Unterstützung meiner Arbeit.

Bei Herrn Professor Dr. S e e l i g e r bedanke ich mich für die Übernahme des Koreferates.

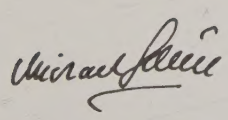
Besonderen Dank an Herrn Dr.med. W o h l r a b e, Chefarzt der Klinik Michelsberg in Münnerstadt, für die Überlassung des Patientengutes sowie für seine vielfältige Unterstützung.

Der Firma C I B A - G E I G Y sei herzlich gedankt für die Bereitstellung ihrer Datenverarbeitungsanlage und die großzügige Unterstützung durch ihren Biometriker, Herrn Dr. D i e t l e i n , dem ich ganz besonders danke.

Meiner lieben Frau E l f i danke ich von ganzem Herzen für ihre Mitarbeit, Geduld und Verständnis während vieler Monate Arbeit an dieser Dissertation.

L E B E N S L A U F

Geburtstag und Geburtsort:	Am 10. Januar 1952 in Bünde/Westf.	
Eltern:	Werner F o l l e , Hauptschulrektor, und Wilma F o l l e , geb. Lohoff, Hausfrau	
Schule und Beruf:	1958 - 1962	Volksschule Gütersloh
	1962 - 1968	Realschule Gütersloh 'Mittlere Reife' 1968
	1968 - 1971	Lehre zum Großhandelskaufmann. Abschluß 1971
	1971 - 1973	Erlangung der Hochschulreife am Westfalenkolleg Bielefeld. Abitur 1973
	1973 - 1979	Studium der Medizin an der Universität Göttingen. Staatsexamen im November 1979, vorher praktische Ausbildung im Schwerpunktkrankenhaus Rotenburg/Wümme.
	seit 1/1980	Assistenzarzt in der Klinik Michelsberg in Münnerstadt/Ufr.
Privat:	verheiratet seit 1977 mit Elfi Folle, geborene Höchemer.	



Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80